

· 论 著 ·

HPV 分型联合 TCT 检测在宫颈疾病中的诊断价值

李 磊^{1,2},余汉忠³,马 萍^{1△}(1. 徐州医科大学医学技术学院,江苏徐州 221002;2. 江苏省徐州市第三人民医院检验科 221002;
3. 江苏省徐州市第一人民医院检验科 221002)

摘要:目的 探讨人乳头瘤病毒(HPV)分型、液基薄层细胞学(TCT)技术及二者联合检测在宫颈疾病中的诊断价值。**方法** 回顾性分析 257 例患者行 HPV 分型检测及 TCT 检查的检查结果数据,以病理检查结果作为阳性诊断金标准并进行分析。**结果** 257 例患者中 82 例病理检查结果为阳性。HPV 分型、TCT 及二者联合检测筛查的灵敏度分别为 89.02%、75.61%、71.95%;特异度分别为 56.57%、72.57%、88.00%;阳性预测值分别为 48.99%、56.36%、73.75%;诊断准确度分别为 66.93%、73.54%、82.88%。二者联合检测的特异度、阳性预测值、诊断准确度都明显高于二者单独检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高危型 HPV 检出率为 42.03%,其中 HPV-16 检出率最高,检出率为 16.73%。**结论** HPV 分型和 TCT 联合检测能够提高检出的阳性符合率,建议二者联合应用于宫颈疾病的筛查。

关键词:宫颈疾病; 人乳头瘤病毒分型; 液基薄层细胞学**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.018**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2017)03-0337-03

Diagnostic value of HPV typing combined with TCT detection in cervical diseases

LI Lei^{1,2}, YU Hanzhong³, MA Ping^{1△}

(1. Medical Technology College, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Municipal Third People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221002, China;
3. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Municipal First People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of human papillomavirus (HPV) typing, thinprep cytology test (TCT) technology and their combination detection in cervical diseases. **Methods** The results data in 257 patients undergoing HPV typing and TCT examination were retrospectively analyzed with the pathological examination results as the gold standard of positive diagnosis. **Results** Among 257 cases, 82 cases had positive pathological examination results. The sensitivities of HPV typing, TCT and their combined detection were 89.02%, 75.61% and 71.95% respectively. The specificities were 56.57%, 72.57% and 88.00% respectively. The positive predictive values were 48.99%, 56.36% and 73.75% respectively; the diagnostic accuracies were 66.93%, 73.54% and 82.88% respectively. The specificity, positive predictive value and diagnostic accuracy of their combined detection were significantly higher than those of single item detection, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The detection rate of high risk type HPV was 42.03%, the detection rate of HPV-16 was highest, which was 16.73%. **Conclusion** HPV typing and its combined detection with TCT can improve the positive coincidence rate. It is suggested that their combined application can be used in the screening of cervical diseases.

Key words: cervical diseases; human papillomavirus typing; thinprep cytology test

宫颈疾病是常见的妇科疾患之一,宫颈癌是女性生殖道最常见的恶性肿瘤,具有较长的癌前病变阶段,因此,前期筛查是宫颈癌早发现、早诊断、早治疗的重要环节^[1-2]。目前宫颈癌的筛查方法有多种,各有优缺点,其中人乳头瘤病毒(HPV)分型和液基薄层细胞学(TCT)检测应用最为广泛^[3-4]。本研究拟探讨 HPV 分型联合宫颈液基薄层细胞学检测在提高宫颈癌前病变的早期诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 10 月至 2016 年 7 月徐州市肿瘤医院妇科行 HPV 分型检测和 TCT 检测并同期进行了阴道镜下宫颈活检者 257 例,患者年龄 16~78 岁,平均(35.34±11.72)岁。

1.2 仪器与试剂 广东凯普生物仪器有限公司提供凯普核酸分子快速杂交仪,试剂为亚能生物技术(深圳)有限公司生产的人乳头瘤病毒基因分型(23 型)检测试剂盒。

1.3 方法

1.3.1 HPV 分型检测 无菌棉拭子插入检查者宫颈口,匀速用力旋转 5 周后取出,置于试管中。采用 PCR 体外扩增和 DNA 反向点杂交相结合的 HPV 分型检测技术。核酸分子快速导流杂交基因芯片技术检测宫颈病变患者宫颈脱落细胞 HPV 亚型。HPV 基因微阵列分型检测试剂盒以核酸分子快速杂交仪为平台,利用导流杂交原理,在已经固定好核酸探针的低密度基因芯片膜上,可一次性快速检测出中国人群易感的 23 种 HPV 基因亚型。此 23 种亚型包括 17 种高危亚型:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82;6 种低危亚型:HPV6、11、42、43、81、83 型。

1.3.2 TCT 检测 采用宫颈细胞学检查,检查者选择非经期,检查前 3 d 禁止冲洗阴道、使用阴道内药物,24 h 内禁止性行为。将采集的脱落细胞装入盛有细胞保存液的小瓶中,送至病理科,采用专用制片机制成薄片,巴氏染色,镜检。诊断标准

按照国际癌症协会推荐的TBS(2001)分类标准,分为正常或炎症、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)、鳞状细胞癌和腺癌(CA)、意义不明的不典型鳞状细胞(ASCUS)。

1.3.3 病理活检 采用阴道镜进行病理活检取材,诊断标准参照文献^[5]:(1)宫颈上皮内瘤样病变I(CIN I):轻度不典型增生;(2)宫颈上皮内瘤样病变II(CIN II):中度不典型增生;(3)宫颈上皮内瘤样病变III(CIN III):重度不典型增生;(4)鳞状细胞癌(SCC):鳞状细胞癌。病理活检在CIN I及以上者为阳性。

1.4 统计学处理 运用SPSS16.0统计学软件分析处理所得数据,计数资料率的比较,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HPV分型、TCT检测及联合检测结果比较 HPV分型、TCT检测和联合检测的检出率分别为:57.98%、42.80%、31.13%。HPV分型、TCT检测和联合检测结果与病理活检结果的比较,见表1。

表1 HPV分型、TCT检测及联合检测结果比较(n)

检测指标	病理活检		
	阳性	阴性	合计
HPV分型	阳性	73	76
	阴性	9	99
	合计	82	175
TCT检测	阳性	62	48
	阴性	20	127
	合计	82	175
联合检测	阳性	59	21
	阴性	23	154
	合计	82	175

2.2 HPV分型、TCT检测或联合检测与病理活检的检测效能比较 单项检测HPV分型灵敏度最高(89.02%),但特异度(56.57%)及诊断准确度(66.93%)最低;而HPV分型与TCT联合检测的特异度(88.00%)、阳性预测值(73.75%)和诊断准确度(82.88%)都明显高于两者的单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 HPV分型、TCT检测或联合检测的检测效能(%)

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	误诊率	诊断准确度
HPV分型	89.02	56.57	48.99	91.67	43.43	66.93
TCT检测	75.61	72.57	56.36	86.39	27.43	73.54
联合检测	71.95	88.00	73.75	87.01	12.00	82.88

2.3 HPV高危亚型检出情况 257例患者中共检出HPV高危亚型中的8种亚型共108例,检出率42.02%。其中HPV16高危亚型检出率最高(16.73%),HPV18、HPV58、HPV52、HPV31、HPV68、HPV56、HPV33的检出率分别为8.17%、7.78%、5.06%、4.28%、3.11%、1.95%、0.39%。

3 讨 论

HPV持续感染是CIN发生至进展到浸润癌的主要原因,是宫颈癌及癌前病变发生发展的必要条件。因此高危型HPV检查在宫颈癌的筛查中处于越来越重要的地位^[6-7]。但HPV分型的阳性率太高,易产生过多的假阳性,HPV感染是宫颈癌的病因,但并不是所有的感染者均会发展为宫颈癌。单纯检测HPV DNA,并不能很好地预测宫颈癌的发病风险^[8-9]。因为多数的HPV感染都是急性感染,注定被清除而并不能导致癌变,HPV检测在宫颈癌的筛查中特异度和阳性预测值不高。TCT是新型宫颈细胞学检测技术之一,已被广泛应用于宫颈癌前病变及宫颈癌筛查。TCT检测易受涂片厚薄均匀与否、有无出血及黏液干扰等因素的影响,会产生较多的假阴性,对宫颈早期病变会产生漏诊^[10]。

本研究中单项检测HPV分型灵敏度(89.02%)和阴性预测值(91.67%)最高,但特异度(56.57%)及诊断准确度(66.93%)最低;而HPV分型与TCT联合检测的特异度(88.00%)、阳性预测值(73.75%)和诊断准确度(82.88%)都明显高于两者的单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示二者联合诊断宫颈病变的诊断效能最佳。本研究中HPV16高危亚型检出率最高为16.73%。临床遇有此亚型感染的妇女应予以重视,注意其发展为宫颈癌的可能^[11-12]。

综上所述,两者联合检测可以增加宫颈病变的诊断符合率。发现宫颈异常细胞的同时,又能及时发现宫颈癌的诱因,不仅可以分辨出严重病变的妇女,还可以辨出将来有可能患病的高危人群,HPV分型联合TCT检测是筛查早期宫颈病变的最佳选择,预警宫颈细胞癌变倾向。

参考文献

- [1] Tao LX, Han LL, Li X, et al. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing[J]. BMC Public Health, 2014, 14(1):1185.
- [2] Abida A, Sumeyya A. Acknowledge and attitude of Uyghur women in Xinjiang province of China related to the prevention and early detection of cervical cancer[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13(2):110.
- [3] Singh S, Zhou Q, Yu YY, et al. Distribution of HPV genotypes in Shanghai women[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9):11901-11908.
- [4] Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates[J]. Cancer Causes Control, 2016, 27(1):15-25.
- [5] Tavassoli F, Devilee P. 乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:325.
- [6] Schiffman M, Wentzzen N, Wacholder SA, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(5):368-383.
- [7] 刘集鸿,何晓清,张丽科,等.人乳头瘤病毒E6/E7 mRNA检测在宫颈癌筛查中的应用[J].中华检验医学杂志,2015,38(8):532-535.
- [8] Sundström K, Eloranta S, Sparén P, et al. Prospective study of human papillomavirus (HPV) types, HPV persistence, and risk of squamous cell carcinoma of the cervix[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers (下转第341页)

HPV于1949年由研究者在电镜下发现,是球形DNA病

患者治疗和预后的一个重要的因素。本研究中,急性白血病患者合并感染以呼吸道感染为主,占 47.85%,与其他研究报道一致^[8]。这主要是由于呼吸道直接与外界相连,空气中的病原微生物通过人体的呼吸进入人体内,而急性白血病患者免疫力低下,治疗过程中的化疗药物和免疫抑制剂也会破坏黏膜屏障,从而导致感染的发生。血液感染也是急性白血病患者合并感染的常见类型,这主要与急性白血病的诊断和治疗过程中经常会进行一些侵袭性的操作有关,如骨髓穿刺及中央静脉置管等。本研究中,血液感染的比率是 20.97%,仅次于呼吸道感染,也应引起临床的重视。

急性白血病合并感染最常见的是革兰阴性菌^[9],本研究发现,分离出的 558 株菌株中,革兰阴性菌为 367 株(65.77%),革兰阳性菌为 142 株(25.45%),真菌 49 株(8.78%)。革兰阴性菌作为主要致病菌,以肺炎克雷伯菌(28.61%)、大肠埃希菌(26.97%)、铜绿假单胞菌(26.16%)为主(见表 2),多为内源性感染。有研究发现,革兰阳性菌在急性白血病合并感染中所占的比率逐渐增高^[10],而在治疗过程中患者也容易感染真菌^[11]。因此,在未明确病原菌的时候,要合理地进行抗感染治疗。急性白血病患者合并呼吸道感染分离出的病原菌同样以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌为主,金黄色葡萄球菌有 27 株(10.11%),白色假丝酵母菌 22 株(8.24%)。呼吸道正常菌群是人体的重要组成部分,构成人体的天然屏障。呼吸道感染也意味着正常呼吸道菌群的失调,原籍菌的结构屏障和生物拮抗功能被破坏,不利于感染的控制。因此,合理地进行微生态治疗是控制呼吸道感染的一个新的理念和方向。

为了尽快使感染得到控制,临床往往喜欢选择使用尽可能覆盖所有病原菌的抗菌药物,但效果并不理想,反而会增加耐药菌的产生,使治疗更加困难。所以,有必要对病原菌的耐药性进行分析,为临床合理选择使用抗菌药物提供依据。本研究发现,碳青霉烯类和加酶抑制剂药物在革兰阴性菌感染中敏感率最高,在 90.00% 以上。而对感染的革兰阳性菌来说,糖肽类和达托霉素的敏感率都是 100.00%,其次是替卡西林/棒酸,敏感率是 84.93%,而常用的青霉素类、头孢及红霉素类药物耐药率都在 50.00% 以上,其中氨苄西林、红霉素和青霉素的耐药率更是超过了 80.00%。感染的真菌所用的抗真菌药物,敏感率都是 100.00%。这些结果表明,感染的病原菌中耐药菌的比例不高,一些特殊耐药菌如 VRSA、PDR 等并未出现。所以,正确合理地选择抗菌药物可以较好地控制急性白血病患者合并的感染。

当急性白血病患者体温在 38.5 ℃ 以上时,就有可能发生感染^[12],而且感染发生后,患者病情会迅速发展,必须及时进行抗感染治疗,并且客观分析病原微生物的检查结果及药敏实

验结果,控制感染的同时减少耐药菌的产生。与此同时,预防也是控制感染的有效措施。急性白血病患者要正确认识自身疾病的特点,对易感部位比如呼吸道要进行有效的防护,以减少感染的发生。

参考文献

- [1] Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology[J]. Cancer, 2006, 107(1): 2099-2107.
- [2] Vander Kolk DM, de Vries EG, Müller M, et al. The role of drug efflux pumps in acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2002, 43(1): 685-701.
- [3] 蒋梅英,陈智,王菊芳,等.急性白血病合并院内感染调查分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(18):3973-3975.
- [4] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3 版.北京:科学出版社,2007:261-263.
- [5] 文细毛,任南,吴安华,等.全国医院感染监控网白血病患者医院感染资料分析[J].中国感染控制杂志,2006,5(1):29-31.
- [6] 王爱红,王占聚,唐英,等.急性白血病患者院内感染危险因素分析[J].山东医药,2011,51(27):97-98.
- [7] 尚晋,魏天南,陈为民.急性白血病化疗后医院感染危险因素分析[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(4):276-279.
- [8] 李雪,李志英,孙慧.急性白血病患者院内感染的临床特征及相关因素分析[J].中华院内感染学杂志,2011,21(24):5202-5203.
- [9] 魏建波,王伟,奚伟星,等.2005—2010 年急性白血病医院感染临床分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(21):4456-4458.
- [10] Rolston KV. The use of new and better antibiotics for bacterial infections in patients with leukemia [J]. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9(3): 357-363.
- [11] 谢华波,黎启利,汪平帮.104 例急性白血病化疗合并真菌感染的病原学特点及预防[J].检验医学与临床,2011,8(18):2221-2224.
- [12] Kanathezhath B, Shah A, Secola R, et al. The utility of routine surveillance blood cultures in asymptomatic hematopoietic stem cell transplant patient [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2010, 32(4): 327-331.

(收稿日期:2016-08-28 修回日期:2016-10-18)

(上接第 338 页)

- Prev, 2010, 19(10):2469-2478.
- [9] Xu XH, Xie ZX, Ma R, et al. The study of combining high-risk human papillomavirus types checking and cytologic test in the screening of cervical lesions[J]. Chin J Expe and Clin, 2011, 25(4):298-300.
- [10] 童永平.高危型 HPV 与 TCT 联合筛查时 CIN 病变漏诊情况分析[J].实用癌症杂志,2015,30(4):575-579.
- [11] Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk

human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology[J]. PLoS One, 2015, 10(3):0119755.

- [12] Lu H, Jiang PC, Zhang XD, et al. Characteristics of bacterial vaginosis infection in cervical lesions with high risk human papillomavirus infection[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11):21080-21088.

(收稿日期:2016-08-01 修回日期:2016-10-24)